



Atty. Dkt. No. 093286-0116

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Max Peter Seiler
Title: Isoquinoline-3-Carboxylic Acid Amides and Pharmaceutical Uses
Thereof
Appl. No.: 10/556,356
Filing Date: 5/11/2004
Examiner: Niloofar Rahmani
Art Unit: 1625
Confirmation Number: 8929

DECLARATION UNDER 37 C.F.R. §1.131

Mail Stop Amendment
Commissioner for Patents
PO Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

I, Max Peter Seiler, state and declare that:

INTRODUCTION

1. I am the inventor of all of the claims of the above-referenced patent application.
2. I understand that claims 1, 5, 9-15 and 17 of the application are rejected in view of U.S. Patent No. 7,001,900, which issued in the name of Jacobsen *et al.* Jacobsen *et al.* was cited by the Examiner in an Office Action dated March 30, 2009, as allegedly qualifying as prior art to the instant application under the provisions of 35 U.S.C. §102(e).

3. I understand that the '356 application is the U.S. National Stage Application corresponding to International Application No. PCT/EP2004/050042, filed on May 11, 2004, which claims priority to foreign application GB 0310867.7, filed May 12, 2003.

DISCUSSION OF EVIDENCE IN EXHIBIT A

4. Exhibit A is a collection of excerpts from laboratory notebook E-2704 which document the synthesis and purification of enantiomers of Isoquinoline-3-carboxylic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl amide.

5. Pages 1-5 of Exhibit A are the cover pages of the laboratory notebook E-2704.

6. Pages 6-7 of Exhibit A are pages 129 and 143 from laboratory notebook E-2704 which document the synthesis of Isoquinoline-3-carboxylic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl amide.

7. Page 6 of Exhibit A (page 129 of laboratory notebook E-2704) is the entry for the final step of the synthesis and is signed by B. Hartmann and dated March 7, 2001.

8. Page 7 of Exhibit A (page 143 of laboratory notebook E-2704) is the entry for the continued purification and is signed by B. Hartmann and dated March 27, 2001.

9. Pages 8 and 9 of Exhibit A (pages 198 and 200 of laboratory notebook E-2704) document the (notebook pages 198 and 200) synthesis of the other enantiomer of Isoquinoline-3-carboxylic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl amide.

10. Page 8 of Exhibit A (page 198 of laboratory notebook E-2704) is the notebook entry for the final step and is signed by B. Hartman and dated August 2, 2001.

11. Page 9 of Exhibit A (page 200 of laboratory notebook E-2704) documents continued purification and is signed by B. Hartmann and dated August 3, 2001.

12. With regard to Exhibit A, B. Hartman performed the laboratory work at my direction and under my control.

13. Thus, the invention described in at least claims 1, 5, 9-11, 15, and 17 of the above identified application were completed by me or under my supervision prior to February 20, 2002 as documented in the laboratory notebook records appended hereto as Exhibit A. These activities, were carried out in Switzerland, which is a member of the World Trade Organization.

DISCUSSION OF EVIDENCE IN EXHIBIT B

14. Exhibit B is a collection of excerpts from laboratory notebook E-10779 which documents the synthesis and purification of 6-Fluoro-isoquinoline-3-carboxylic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl amide and of 8-Fluoro-isoquinoline-3carboxylic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl amide.

15. Pages 1-6 of Exhibit B are the cover pages of the laboratory notebook E-10779.

16. Pages 7-8 of Exhibit B are pages 92 and 95 from laboratory notebook E-10779 which document the synthesis of 6-Fluoro-isoquinoline-3-carboxylic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl amide.

17. Page 7 of Exhibit B (page 92 of laboratory notebook E-10779) is the entry for the final step of the synthesis and is signed by B. Hartmann and dated December 16, 2002.

18. Page 8 of Exhibit B (page 95 of laboratory notebook E-10779) is the entry for continued purification and is signed by B. Hartmann and dated December 20, 2002.

19. Pages 9-11 of Exhibit B are pages 100-102 and 105 of laboratory notebook E-10779 and document the synthesis and purification of 8-Fluoro-isoquinoline-3carboxylic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl amide.

20. Page 9 of Exhibit B (page 100 of laboratory notebook E-10779) is the entry for the final step of the synthesis and is signed by B. Hartmann and dated January 3, 2003.

21. Pages 9-11 of Exhibit B (pages 101, 102, and 105 of laboratory notebook E-10779) is the entry for continued purification and is signed by B. Hartmann and dated January 6-18, 2003.

22. With regard to Exhibit B, B. Hartman performed the laboratory work at my direction and under my control.

23. The invention described in at least claims 12-14 of the above identified application were completed by me or under my supervision prior to February 14, 2003 as documented in the laboratory notebook records appended hereto as Exhibit B. These activities, were carried out in Switzerland, which is a member of the World Trade Organization.

CONCLUSION

24. I declare that the subject matter which is described and now claimed in the above-identified application was pursued with due diligence from the acts evidenced by Exhibits A and B through to the filing date of the above-identified application.

25. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true, and that all statements made on information and belief are believed to be true, and further that these statements are made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing therefrom.

Date 23. 9. 2009
By Max Peter Seiler
Max Peter Seiler

EXHIBIT A

Microfilm process

ID: Importz1000zz

Document Group	Lab Notebook (Chemistry)	Lab Head - current PI Reference	PH24412
Lab Head - Name	Sally, Max Payer	Lab Notebook No. Old	
Lab Notebook No. Novels	6/2/04	Lab Notebook Smpoz, Meri 0808	
Lab Notebook No. Novels (archival)		No. of volumes	1
Lab Notebook Smpoz, J. Place	08/06/2001	Lab Notebook Smpoz, Meri 0808	
Date of last entry	Werner Blainewitch	Lab Notebook Smpoz, Meri 0808	
Checked by		No. of volumes	03
Last microfilm No		Lab Notebook Smpoz, Meri 0808	
Microfilm necessary	yes	Lab Notebook Smpoz, Meri 0808	

Reprocessed by NWS on	13.03.2002	Lab Head	524	Lab Head	13.03.2002
Lab No	279	Lab Head		Lab Head	

11P0012160920.01/01

Max Peter Seiler

NOVARTIS

Novartis Pharma Laboratory Notebook

Book No. : E - 2704 Date issued: 30.08.1999
Assigned to: Hartmann, B. Pers. No. : 5040858
Supervisor (Lab Head): Seiler, M-P. Pers. No. : 5120532
TA / Unit: NS Ref. : 3428 PH 244

Completed books must be sent to:
Pharma Knowledge and Information Management
for microfilming and/or archiving.

Film No. :

Novartis Pharma

Laboratory Notebook
Laborjournal
Journal de Laboratoire

Property of Novartis Pharma
Eigentum von Novartis Pharma
Propriété de Novartis Pharma

Book and contents Copyright © Novartis Pharma AG, Basel
Unauthorised reproduction of any kind is strictly prohibited.

Rules for Notebook Keeping

The laboratory notebook is used to make a systematic, permanent record of experimental work and concepts for the purposes of research and development, product registration and patent claim substantiation. US patents are granted to the first to invent, rather than the first to file a patent application. Proving a date of invention, including the date of conception of the inventive idea, requires documentary evidence, which is most suitably provided by a properly kept laboratory notebook.

This notebook is the property of Novartis Pharma, and will contain confidential, proprietary, and trade secret information. Its contents are not to be disclosed to unauthorised persons, and it is to be retained under secure conditions upon company premises at all times.

The following rules apply:

1. Use the pages in natural order. Do not leave empty spaces or empty pages.
2. Use the index section to identify each project worked on, with the page numbers associated with that project.
3. Enter data and information, including formulae and drawings, directly into the notebook as soon as generated.
4. When recording experimental work:
 - Keep the record objective, clear and accurate.
 - Avoid subjective comments, e.g. that a given step is "obvious" or "routine".
 - Make as few conclusions as possible and base these on actual data.
5. Record novel concepts and ideas, whether or not relating to the immediate project. Be as specific as possible for example suggest compounds to be made and tested, their possible utility and proposed synthesis or test methods.
6. Write clearly and legibly in ink or with a ball-point pen. Pencils and non-permanent inks are not to be used.
7. Errors should be identified and explained.
8. Corrections must be made in such a manner that the original text is still recognisable and readable. Corrections and additions must be initialled and dated. It is forbidden to use correction fluids or erasers or to overpaste or to remove any pages.
9. Each page should preferably be completely filled. If this is not the case, unused portions of a page must be cancelled with a diagonal line.
10. Separate records (e.g. data sheets, memos, minutes, spectra, recordings, photos, machine printouts etc.) which support the record in the notebook, should be pasted onto the page using a glue stick (not rubber cement). Where this is not practicable (e.g. due to the size or quantity), the records are marked with the relevant journal and page numbers and filed separately in defined order. A precise reference to these annexes must be made in the Notebook, designating the content and allowing the annexes to be identified.
11. Annexes must be marked with a Notebook reference, e.g. "C-0004-17-12" (example for book C-0004, page 17, line 12). If the line number is superfluous it may be omitted.

Regeln für das Führen des Laborjournals

Das Laborjournal dient der systematischen Protokollierung der wissenschaftlichen Arbeit im Labor sowie deren Konzeption und bildet dadurch eine wichtige Grundlage für die Erfindung und die Entwicklung neuer Produkte, sowie für deren Marktzulassung und insbesondere deren patentrechtlichen Schutz.

In USA kommt unter Umständen dem Nachweis eines Erfindungsaktes patentrechtlich entscheidende Bedeutung zu. Hierzu unverzichtbar sind fortlaufend geführte dokumentarische Protokolle der Erfindungsvorgänge. Das korrekt geführte Journalbuch ist die zweckmäßigste Form dieses protokollierten Nachweises.

Das Laborjournal wird vertrauliche proprietäre Geschäftsgeheimnisse enthalten. Dessen Inhalte dürfen unberechtigten Parteien nicht zugänglich gemacht werden. Dieses Journalbuch ist Eigentum von Novartis Pharma. Es ist sehr sicher aufzubewahren.

Die folgenden Regeln sind anwendbar:

1. Verwenden Sie die Seiten in natürlicher Reihenfolge. Lassen Sie keine Seiten leer.
2. Identifizieren Sie die bearbeiteten Projekte im Inhaltsverzeichnis mit Angabe der rezeptiven Seitennummern.
3. Informationen sollen ohne Verzerrung direkt in das Journalbuch eingetragen werden, auch Zeichnungen und Formeln. Ist die direkte Eintragung ausnahmsweise nicht möglich, so dürfen Zusatzblätter mit geeigneten Klebzw. permanent eingeklebt werden.
4. Protokollieren Sie experimentelle Vorgänge und Beobachtungen möglichst objektiv, eindeutig und präzise. Vermeiden Sie subjektive Formulierungen, wie z.B. dass ein Schritt "wie üblich" durchgeführt wurde. Schlussfolgerungen sollen nur bei Notwendigkeit im Journalbuch festgehalten werden. Sie sollen direkt auf die festgehaltenen Daten und Beobachtungen basieren.
5. Halten Sie neue Konzepte und Ideen im Laborjournal fest, auch wenn diese nicht unmittelbar nur dem bearbeiteten Projekt zusammenhängen.
6. Schreiben Sie möglichst konkret, ggf. unter Angabe von chemischen Verbindungen, möglichen Anwendungen und Testmethoden.
7. Schreiben Sie klar und deutlich mit Tinte oder Kugelschreiber. Bleistift sowie lösliche Tinte dürfen nicht verwendet werden.
8. Korrekturen sind so vorzunehmen, dass die ursprüngliche Eintragung lesbar bleibt. Ferner sollen Korrekturen mit den Initialbuchstaben des Namens des Schreibenden und mit dem Datum der Korrektur versehen werden.
9. Die Verwendung von Korrekturflüssigkeit, sowie das Überkleben von Eintragungen oder das Entfernen von Seiten oder Teilen davon ist nicht erlaubt. Irrtümer sollen identifiziert und erklärt werden.
10. Jede Seite soll vollständig genutzt werden. Ist dies ausnahmsweise nicht möglich, so ist die Leerseite mit einer diagonalen Linie zu sperren.
11. Informationen bzw. Aufzeichnungen, welche aus verschiedenen Gründen (insbes. wegen deren Art, Umfang oder Zusammenstellung) nicht in das Journalbuch eingetragen oder eingeklebt werden können oder sollen, werden mit einem Verweis zum maßgeblichen Journalbuch und der entsprechenden Seitennummer gekennzeichnet und chronologisch oder nach einem inhaltlichen Merkmal geordnet abgelegt.
12. Annexes werden mit einem Verweis auf das Laborjournal gekennzeichnet, z.B. "C-0004-17-12" (Beispiel für Buch C-0004, Seite 17, Zeile 12). Ist die Zeilennummer im Einzelfall belanglos, so kann sie weggelassen werden.

Die Auffindung getrennt abgelegter Aufzeichnungen (genannt: "Annexes", englisch) innerhalb der Frist muss anhand der Eintragungen im Laborjournal gewährleistet sein. Für solche Querverweise müssen insbesondere die Randkolumnen der Journalbuchseiten zur Verfügung. Nicht der Ort der Aufbewahrung, sondern die Kennzeichnungen der jeweiligen Akten sind maßgeblich.

Annexes sind, wie auch die Journalbuchseiten selbst, zu datieren und handschriftlich zu unterzeichnen.

Elektronisch bzw. magnetisch erzeugte Datenaufzeichnungen können ebenfalls als Annexes dienen. Wichtige Daten sind jedoch mindestens Auswertungen auf Papier auszudrucken, zu unterzeichnen, und im Journalbuch fest einzukleben, oder mit entsprechenden Querweisen wie übrige Annexes geordnet abulegen. Solche sind insbesondere: Identifikation und Wirkung von Treffern (jedoch nur von Treffern) aus pharmakologischen oder virtuellen (computerisierten) Screening-Versuchen, inkl. Hochdurchsatz-Screens.

Allgemein übliche anerkannte Fachbegriffe sollen verwendet, Jargon hingegen vermieden werden. Abkürzungen, spezielle Begriffe, Handelsmarken usw. sind im vorgesehenen Verzeichnis des selben Journalbuchs zu definieren.

Jede nummerierte Seite des Journals ist bei deren Verabreichung vom Projektleiter mit Datum und handschriftlicher Unterschrift zu versehen.

Jede Journalseite ist zudem noch von einem Zeugen zu unterschreiben und zu datieren, der die Eintragungen gesehen und verstanden hat, jedoch am Projekt anwesend nicht beteiligt ist.

Diese Gegenzeichnungen werden mindestens einmal wöchentlich durchgeführt.

Wichtige Annexes (vgl. Abschnitt 8) sollen ebenfalls bezeugt werden. Nach der Gegenzeichnung durch den Zeugen dürfen keine Änderungen oder Ergänzungen vorgenommen werden.

Jede Person, die Eintragungen im Journalbuch selbst macht oder bearbeitet, identifiziert sich im Unterschriftenverzeichnis des selben Journalbuchs mit vollem Namen und Personalnummer.

Règles pour la tenue du journal de laboratoire

Le journal de laboratoire sert au protocole systématique du travail expérimental et des concepts développés dans le laboratoire. Il constitue une importante base fondamentale pour le développement de nouveaux produits, leur entretènement et leur protection par des brevets.

Aux USA, la preuve de la date de la découverte d'un produit pour des raisons commerciales avoir une importance déterminante pour l'obtention d'un brevet. Pour ce faire, une documentation systématique et continue de tous d'être découverte est indispensable. Un journal de laboratoire soigneusement tenu, fournissant une date pour la conception et la réalisation d'une invention, est le meilleur moyen pour apporter les preuves nécessaires.

Le journal de laboratoire contient des indications confidentielles qui sont la propriété de l'entreprise. Son contenu d'un pas accessible à une autre partie qui n'en a pas l'autorisation. Le journal de laboratoire est la propriété de Novartis Pharma. Il est à conserver dans un endroit sûr.

Les règles suivantes doivent être appliquées:

1. Utiliser les pages numérotées dans leurs vices numérotées. Ne bouter aucune page vide. Reporter les travaux effectués dans un index en indiquant la numérotation des pages s'y rapportant.
2. Consigner immédiatement les informations dans le journal de laboratoire, ainsi que les dessins, les croquis et les formules. Si l'expérimentation ne peut pas se faire immédiatement, il est possible d'ajouter des feuilles supplémentaires en utilisant une colle adhésive. Consigner les processus expérimentaux et les observations de manière objective, nette et précise. Éviter les expressions subjectives comme par exemple une éponge qui était saturée "comme d'habitude". Ne consigner des conclusions que si elles sont absolument nécessaires. Ces conclusions doivent être basées uniquement sur les données obtenues.
3. Consigner dans le journal de laboratoire les concepts et idées nouvelles; même si celles-ci n'ont aucun rapport direct avec le projet en cours. Annoter de la façon la plus descriptive possible, si possible en indiquant les formules chimiques, les applications ou méthodes de travail possibles.
4. Ecrire de façon claire et nette à l'encre ou au stylo à bille. Croyons et erreurs éphémères ne doivent pas être utilisées.
5. Les corrections sont à faire de manière telle que le texte original reste lisible. En outre, les corrections doivent être paraphées par les initiales du rédacteur et datées de la correction doit être indiquée. L'utilisation d'un correcteur liquide, d'un collage ou l'arrachage d'un page dans sa totalité ou sa partie sont interdites. Les erreurs doivent être identifiées et expliquées.
6. Chaque page doit être remplie dans ses limites. Si cela n'est pas possible, barrer par un trait en diagonale l'espace vide.
7. Les informations, contenues par exemple des expériences ou des spectres, qui en raison de leur nature ou de leur taille ne peuvent être insérées ni collées dans le journal de laboratoire doivent être classées et référencées avec indication d'une référence au journal de laboratoire s'y rapportant et du numéro des pages correspondantes. Ces informations ("références") doivent être classées de façon chronologique ou thématique. Les données seront marquées d'une référence au journal de laboratoire, par exemple "C-4004-17-12" (exemple pour un livre C-4004, page 17, ligne 12). Si le numéro de la ligne est suspect, il peut être omis.

Elles doivent pouvoir être retrouvées rapidement à partir du journal de laboratoire. Pour de tels travaux, des pages ont été spécialement aménagées dans le journal de laboratoire. Les données doivent être classées et paraphées à la main.

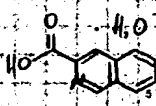
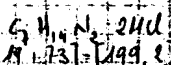
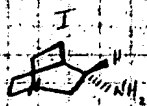
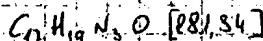
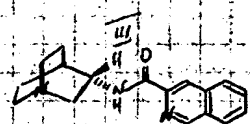
Table of Contents and Signatures
Verzeichnis der Mitarbeiter/Unterschriftsverzeichnis
Registre des Collaborateurs et des Signatures

Date Datum	Name Nom, Prénom, Adresse Nom, Adresse des collaborateurs	Personal No. Numéro de personnel	Signature Signature	Initials Initiales
6.09.90	HERTMANN Bernd	5040858	<i>[Signature]</i>	HB.
2.02.01	Roth. Chantal	5157833	<i>[Signature]</i>	CR
12.3.01	Rehder Stefan	5115077	<i>[Signature]</i>	RS
01.01.01	Walter Hans-Joachim	5052226	<i>[Signature]</i>	HW

This journal is a confidential document. It is not to be distributed outside the laboratory. It is to be kept in a safe place. The information contained in this journal is confidential. It is not to be used for other purposes. It is to be destroyed after the end of the project.

Die Kristalle E-2704-1890 werden in HClO_4 gelöst (400 mg in 5 ml) und mit 3 ml 1 N HCl / EtOH versetzt \rightarrow klare Flüssigkeit
 wird eingewirkt und es tritt ein weißer Schaum hoch. Die F. d. wird in die Reife verrieben \rightarrow Kristallisation \rightarrow wird durch
 mit wenigem MTBE verdünnt und abfiltriert, mit 10 ml EtOH wäscht
 3.5/5. Nachgewiesen \rightarrow HCl

30 mg Pulv.
 E-2704-1890 4.10 mg Kr. $[\eta]_D^{25} = +4.262$ ($c = 0.30$ in HClO_4)
 $S_{mp} > 250^\circ\text{C}$
 1890
 1830
 1710
 1670
 1650
 1630
 1610
 1590
 1570
 1550
 1530
 1510
 1490
 1470
 1450
 1430
 1410
 1390
 1370
 1350
 1330
 1310
 1290
 1270
 1250
 1230
 1210
 1190
 1170
 1150
 1130
 1110
 1090
 1070
 1050
 1030
 1010
 990
 970
 950
 930
 910
 890
 870
 850
 830
 810
 790
 770
 750
 730
 710
 690
 670
 650
 630
 610
 590
 570
 550
 530
 510
 490
 470
 450
 430
 410
 390
 370
 350
 330
 310
 290
 270
 250
 230
 210
 190
 170
 150
 130
 110
 90
 70
 50
 30
 10
 -10
 -30
 -50
 -70
 -90
 -110
 -130
 -150
 -170
 -190
 -210
 -230
 -250
 -270
 -290
 -310
 -330
 -350
 -370
 -390
 -410
 -430
 -450
 -470
 -490
 -510
 -530
 -550
 -570
 -590
 -610
 -630
 -650
 -670
 -690
 -710
 -730
 -750
 -770
 -790
 -810
 -830
 -850
 -870
 -890
 -910
 -930
 -950
 -970
 -990
 -1010
 -1030
 -1050
 -1070
 -1090
 -1110
 -1130
 -1150
 -1170
 -1190
 -1210
 -1230
 -1250
 -1270
 -1290
 -1310
 -1330
 -1350
 -1370
 -1390
 -1410
 -1430
 -1450
 -1470
 -1490
 -1510
 -1530
 -1550
 -1570
 -1590
 -1610
 -1630
 -1650
 -1670
 -1690
 -1710
 -1730
 -1750
 -1770
 -1790
 -1810
 -1830
 -1850
 -1870
 -1890
 -1910
 -1930
 -1950
 -1970
 -1990
 -2010
 -2030
 -2050
 -2070
 -2090
 -2110
 -2130
 -2150
 -2170
 -2190
 -2210
 -2230
 -2250
 -2270
 -2290
 -2310
 -2330
 -2350
 -2370
 -2390
 -2410
 -2430
 -2450
 -2470
 -2490
 -2510
 -2530
 -2550
 -2570
 -2590
 -2610
 -2630
 -2650
 -2670
 -2690
 -2710
 -2730
 -2750
 -2770
 -2790
 -2810
 -2830
 -2850
 -2870
 -2890
 -2910
 -2930
 -2950
 -2970
 -2990
 -3010
 -3030
 -3050
 -3070
 -3090
 -3110
 -3130
 -3150
 -3170
 -3190
 -3210
 -3230
 -3250
 -3270
 -3290
 -3310
 -3330
 -3350
 -3370
 -3390
 -3410
 -3430
 -3450
 -3470
 -3490
 -3510
 -3530
 -3550
 -3570
 -3590
 -3610
 -3630
 -3650
 -3670
 -3690
 -3710
 -3730
 -3750
 -3770
 -3790
 -3810
 -3830
 -3850
 -3870
 -3890
 -3910
 -3930
 -3950
 -3970
 -3990
 -4010
 -4030
 -4050
 -4070
 -4090
 -4110
 -4130
 -4150
 -4170
 -4190
 -4210
 -4230
 -4250
 -4270
 -4290
 -4310
 -4330
 -4350
 -4370
 -4390
 -4410
 -4430
 -4450
 -4470
 -4490
 -4510
 -4530
 -4550
 -4570
 -4590
 -4610
 -4630
 -4650
 -4670
 -4690
 -4710
 -4730
 -4750
 -4770
 -4790
 -4810
 -4830
 -4850
 -4870
 -4890
 -4910
 -4930
 -4950
 -4970
 -4990
 -5010
 -5030
 -5050
 -5070
 -5090
 -5110
 -5130
 -5150
 -5170
 -5190
 -5210
 -5230
 -5250
 -5270
 -5290
 -5310
 -5330
 -5350
 -5370
 -5390
 -5410
 -5430
 -5450
 -5470
 -5490
 -5510
 -5530
 -5550
 -5570
 -5590
 -5610
 -5630
 -5650
 -5670
 -5690
 -5710
 -5730
 -5750
 -5770
 -5790
 -5810
 -5830
 -5850
 -5870
 -5890
 -5910
 -5930
 -5950
 -5970
 -5990
 -6010
 -6030
 -6050
 -6070
 -6090
 -6110
 -6130
 -6150
 -6170
 -6190
 -6210
 -6230
 -6250
 -6270
 -6290
 -6310
 -6330
 -6350
 -6370
 -6390
 -6410
 -6430
 -6450
 -6470
 -6490
 -6510
 -6530
 -6550
 -6570
 -6590
 -6610
 -6630
 -6650
 -6670
 -6690
 -6710
 -6730
 -6750
 -6770
 -6790
 -6810
 -6830
 -6850
 -6870
 -6890
 -6910
 -6930
 -6950
 -6970
 -6990
 -7010
 -7030
 -7050
 -7070
 -7090
 -7110
 -7130
 -7150
 -7170
 -7190
 -7210
 -7230
 -7250
 -7270
 -7290
 -7310
 -7330
 -7350
 -7370
 -7390
 -7410
 -7430
 -7450
 -7470
 -7490
 -7510
 -7530
 -7550
 -7570
 -7590
 -7610
 -7630
 -7650
 -7670
 -7690
 -7710
 -7730
 -7750
 -7770
 -7790
 -7810
 -7830
 -7850
 -7870
 -7890
 -7910
 -7930
 -7950
 -7970
 -7990
 -8010
 -8030
 -8050
 -8070
 -8090
 -8110
 -8130
 -8150
 -8170
 -8190
 -8210
 -8230
 -8250
 -8270
 -8290
 -8310
 -8330
 -8350
 -8370
 -8390
 -8410
 -8430
 -8450
 -8470
 -8490
 -8510
 -8530
 -8550
 -8570
 -8590
 -8610
 -8630
 -8650
 -8670
 -8690
 -8710
 -8730
 -8750
 -8770
 -8790
 -8810
 -8830
 -8850
 -8870
 -8890
 -8910
 -8930
 -8950
 -8970
 -8990
 -9010
 -9030
 -9050
 -9070
 -9090
 -9110
 -9130
 -9150
 -9170
 -9190
 -9210
 -9230
 -9250
 -9270
 -9290
 -9310
 -9330
 -9350
 -9370
 -9390
 -9410
 -9430
 -9450
 -9470
 -9490
 -9510
 -9530
 -9550
 -9570
 -9590
 -9610
 -9630
 -9650
 -9670
 -9690
 -9710
 -9730
 -9750
 -9770
 -9790
 -9810
 -9830
 -9850
 -9870
 -9890
 -9910
 -9930
 -9950
 -9970
 -9990
 -10010
 -10030
 -10050
 -10070
 -10090
 -10110
 -10130
 -10150
 -10170
 -10190
 -10210
 -10230
 -10250
 -10270
 -10290
 -10310
 -10330
 -10350
 -10370
 -10390
 -10410
 -10430
 -10450
 -10470
 -10490
 -10510
 -10530
 -10550
 -10570
 -10590
 -10610
 -10630
 -10650
 -10670
 -10690
 -10710
 -10730
 -10750
 -10770
 -10790
 -10810
 -10830
 -10850
 -10870
 -10890
 -10910
 -10930
 -10950
 -10970
 -10990
 -11010
 -11030
 -11050
 -11070
 -11090
 -11110
 -11130
 -11150
 -11170
 -11190
 -11210
 -11230
 -11250
 -11270
 -11290
 -11310
 -11330
 -11350
 -11370
 -11390
 -11410
 -11430
 -11450
 -11470
 -11490
 -11510
 -11530
 -11550
 -11570
 -11590
 -11610
 -11630
 -11650
 -11670
 -11690
 -11710
 -11730
 -11750
 -11770
 -11790
 -11810
 -11830
 -11850
 -11870
 -11890
 -11910
 -11930
 -11950
 -11970
 -11990
 -12010
 -12030
 -12050
 -12070
 -12090
 -12110
 -12130
 -12150
 -12170
 -12190
 -12210
 -12230
 -12250
 -12270
 -12290
 -12310
 -12330
 -12350
 -12370
 -12390
 -12410
 -12430
 -12450
 -12470
 -12490
 -12510
 -12530
 -12550
 -12570
 -12590
 -12610
 -12630
 -12650
 -12670
 -12690
 -12710
 -12730
 -12750
 -12770
 -12790
 -12810
 -12830
 -12850
 -12870
 -12890
 -12910
 -12930
 -12950
 -12970
 -12990
 -13010
 -13030
 -13050
 -13070
 -13090
 -13110
 -13130
 -13150
 -13170
 -13190
 -13210
 -13230
 -13250
 -13270
 -13290
 -13310
 -13330
 -13350
 -13370
 -13390
 -13410
 -13430
 -13450
 -13470
 -13490
 -13510
 -13530
 -13550
 -13570
 -13590
 -13610
 -13630
 -13650
 -13670
 -13690
 -13710
 -13730
 -13750
 -13770
 -13790
 -13810
 -13830
 -13850
 -13870
 -13890
 -13910
 -13930
 -13950
 -13970
 -13990
 -14010
 -14030
 -14050
 -14070
 -14090
 -14110
 -14130
 -14150
 -14170
 -14190
 -14210
 -14230
 -14250
 -14270
 -14290
 -14310
 -14330
 -14350
 -14370
 -14390
 -14410
 -14430
 -14450
 -14470
 -14490
 -14510
 -14530
 -14550
 -14570
 -14590
 -14610
 -14630
 -14650
 -14670
 -14690
 -14710
 -14730
 -14750
 -14770
 -14790
 -14810
 -14830
 -14850
 -14870
 -14890
 -14910
 -14930
 -14950
 -14970
 -14990
 -15010
 -15030
 -15050
 -15070
 -15090
 -15110
 -15130
 -15150
 -15170
 -15190
 -15210
 -15230
 -15250
 -15270
 -15290
 -15310
 -15330
 -15350
 -15370
 -15390
 -15410
 -15430
 -15450
 -15470
 -15490
 -15510
 -15530
 -15550
 -15570
 -15590
 -15610
 -15630
 -15650
 -15670
 -15690
 -15710
 -15730
 -15750
 -15770
 -15790
 -15810
 -15830
 -15850
 -15870
 -15890
 -15910
 -15930
 -15950
 -15970
 -15990
 -16010
 -16030
 -16050
 -16070
 -16090
 -16110
 -16130
 -16150
 -16170
 -16190
 -16210
 -16230
 -16250
 -16270
 -16290
 -16310
 -16330
 -16350
 -16370
 -16390
 -16410
 -16430
 -16450
 -16470
 -16490
 -16510
 -16530
 -16550
 -16570
 -16590
 -16610
 -16630
 -16650
 -16670
 -16690
 -16710
 -16730
 -16750
 -16770
 -16790
 -16810
 -16830
 -16850
 -16870
 -16890
 -16910
 -16930
 -16950
 -16970
 -16990
 -17010
 -17030
 -17050
 -17070
 -17090
 -17110
 -17130
 -17150
 -17170
 -17190
 -17210
 -17230
 -17250
 -17270
 -17290
 -17310
 -17330
 -17350
 -17370
 -17390
 -17410
 -17430
 -17450
 -17470
 -17490
 -17510
 -17530
 -17550
 -17570
 -17590
 -17610
 -17630
 -17650
 -17670
 -17690
 -17710
 -17730
 -17750
 -17770
 -17790
 -17810
 -17830
 -17850
 -17870
 -17890
 -17910
 -17930
 -17950
 -17970
 -17990
 -18010
 -18030
 -18050
 -18070
 -18090
 -18110
 -18130
 -18150
 -18170
 -18190
 -18210
 -18230
 -18250
 -18270
 -18290
 -18310
 -18330
 -18350
 -18370
 -18390
 -18410
 -18430
 -18450
 -18470
 -18490
 -18510
 -18530
 -18550
 -18570
 -18590
 -18610
 -18630
 -18650
 -18670
 -18690
 -18710
 -18730
 -18750
 -18770
 -18790
 -18810
 -18830
 -18850
 -18870
 -18890
 -18910
 -18930
 -18950
 -18970
 -18990
 -19010
 -19030
 -19050
 -19070
 -19090
 -19110
 -19130
 -19150
 -19170
 -19190
 -19210
 -19230
 -19250
 -19270
 -19290
 -19310
 -19330
 -19350
 -19370
 -19390
 -19410
 -19430
 -19450
 -19470
 -19490
 -19510
 -19530
 -19550
 -19570
 -19590
 -19610
 -19630
 -19650
 -19670
 -19690
 -19710
 -19730
 -19750
 -19770
 -19790
 -19810
 -19830
 -19850
 -19870
 -19890
 -19910
 -19930
 -19950
 -19970
 -19990
 -20010
 -20030
 -20050
 -20070
 -20090
 -20110
 -20130
 -20150
 -20170
 -20190
 -20210
 -20230
 -20250
 -20270
 -20290
 -20310
 -20330
 -20350
 -20370
 -20390
 -20410
 -20430
 -20450
 -20470
 -20490
 -20510
 -20530
 -20550
 -20570
 -20590
 -20610
 -20630
 -20650
 -20670
 -20690
 -20710
 -20730
 -20750
 -20770
 -20790
 -20810
 -20830
 -20850
 -20870
 -20890
 -20910
 -20930
 -20950
 -20970
 -20990
 -21010
 -21030
 -21050
 -21070
 -21090
 -21110
 -21130
 -21150
 -21170
 -21190
 -21210
 -21230
 -21250
 -21270
 -21290
 -21310
 -21330
 -21350
 -21370
 -21390
 -21410
 -21430
 -21450
 -21470
 -21490
 -21510
 -21530
 -21550
 -21570
 -21590
 -21610
 -21630
 -21650
 -21670
 -21690
 -21710
 -21730
 -21750
 -21770
 -21790
 -21810
 -21830
 -21850
 -21870
 -21890
 -21910
 -21930
 -21950
 -21970
 -21990
 -22010
 -22030
 -22050
 -22070
 -22090
 -22110
 -22130
 -22150
 -22170
 -22190
 -22210
 -22230
 -22250
 -22270
 -22290
 -22310
 -22330
 -22350
 -22370
 -22390
 -22410
 -22430
 -22450
 -22470
 -22490
 -22510
 -22530
 -22550
 -22570
 -22590
 -22610
 -22630
 -22650
 -22670
 -22690
 -22710
 -22730
 -22750
 -22770
 -22790
 -22810
 -22830
 -22850
 -22870
 -22890
 -22910
 -22930
 -22950
 -22970
 -22990
 -23010
 -23030
 -23050
 -23070
 -23090
 -23110
 -23130
 -23150
 -23170
 -23190
 -23210
 -23230
 -23250
 -23270
 -23290
 -23310
 -23330
 -23350
 -23370
 -23390
 -23410
 -23430
 -2



Reagents

MVL m Mol Menge

I. N.V.P. - KOD 388 - 177 2 (P. B. 2432, 02.01)	1	0,38	475 mg
II. Isochloalim - 3-carbonsäurehydrat	1,1	2,62	500 mg
N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) [206, 33]	3,5	8,54	1,78 g
1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) [126, 173]	1,5	3,57	1,80 mg
DMF-Fluka			15 ml
Hünig's Base [129, 15]	3	7,15	924,6 mg
IV - Ev. Verb.	1	0,38	670 mg

Durchführung auf Reagenzglasbank

500 mg Ed. I. werden in 15 ml DMF vorgelegt. Dazu gibt man 480 mg HOBt und ausschleudert. 1. Teil DCC → rührt es 1 Std bei 7. T. nach → weißer Niederschlag (DCC-Komplex) nach gibt sein.

475 mg Ed. I. sowie 1,22 ml Hünig's Base → rührt es bei 7. T. über Nacht weiter und lässt es 48 Std bei 7. T. stehen → weißer Niederschlag wird abfiltriert, mit DMF/MTBE 1/4 und MTBE allein nachgewaschen.

→ Kr. ①
DCC-Komplex

→ Kr. ②
DCC-Verb.

→ Kr. ③
DCC-Verb.

→ Kr. ④
DCC-Verb.

→ Kr. ⑤
DCC-Verb.

→ Kr. ⑥
DCC-Verb.

→ Kr. ⑦
DCC-Verb.

→ Kr. ⑧
DCC-Verb.

→ Kr. ⑨
DCC-Verb.

→ Kr. ⑩
DCC-Verb.

→ Kr. ⑪
DCC-Verb.

→ Kr. ⑫
DCC-Verb.

→ Kr. ⑬
DCC-Verb.

→ Kr. ⑭
DCC-Verb.

→ Kr. ⑮
DCC-Verb.

→ Kr. ⑯
DCC-Verb.

→ Kr. ⑰
DCC-Verb.

→ Kr. ⑱
DCC-Verb.

→ Kr. ⑲
DCC-Verb.

→ Kr. ⑳
DCC-Verb.

→ Kr. ㉑
DCC-Verb.

→ Kr. ㉒
DCC-Verb.

→ Kr. ㉓
DCC-Verb.

→ Kr. ㉔
DCC-Verb.

→ Kr. ㉕
DCC-Verb.

→ Kr. ㉖
DCC-Verb.

→ Kr. ㉗
DCC-Verb.

→ Kr. ㉘
DCC-Verb.

→ Kr. ㉙
DCC-Verb.

→ Kr. ㉚
DCC-Verb.

→ Kr. ㉛
DCC-Verb.

→ Kr. ㉜
DCC-Verb.

→ Kr. ㉝
DCC-Verb.

→ Kr. ㉞
DCC-Verb.

→ Kr. ㉟
DCC-Verb.

→ Kr. ㊱
DCC-Verb.

→ Kr. ㊲
DCC-Verb.

→ Kr. ㊳
DCC-Verb.

→ Kr. ㊴
DCC-Verb.

→ Kr. ㊵
DCC-Verb.

→ Kr. ㊶
DCC-Verb.

→ Kr. ㊷
DCC-Verb.

→ Kr. ㊸
DCC-Verb.

→ Kr. ㊹
DCC-Verb.

→ Kr. ㊺
DCC-Verb.

→ Kr. ㊻
DCC-Verb.

→ Kr. ㊼
DCC-Verb.

→ Kr. ㊽
DCC-Verb.

→ Kr. ㊾
DCC-Verb.

→ Kr. ㊿
DCC-Verb.

Revised by Date Date	Unpublished and unreviewed by Date Date	Continued on page Continued on page
Revised by Date Date	Unpublished and unreviewed by Date Date	Continued on page Continued on page

Revised by

Date

Unpublished and unreviewed by

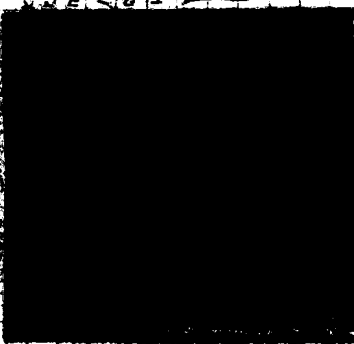
Date

Continued on page

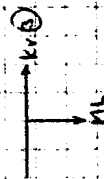
Continued on page

(Fortsetzung von Seite 198)

Mittelwert/Std. von 2000



Die ML im Jahr 1980 zeigt, ist durch welches
Stellen zum Kalkulationswert einen wissen
Wiederholung, die absteigend wird und
mit $\Delta T = 1/5$ und $\Delta T = 1/5$ und $\Delta T = 1/5$ klein
wird.



Mittelwert/Std. von 2000

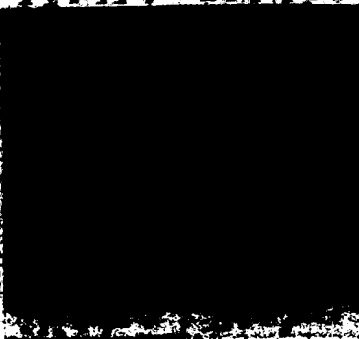


Mittelwert/Std. von 2000

Die Kristalle ① und ③ werden in EPOK gelöst und mit 5 ml
AN in EPOK mischt \rightarrow klare Lösung wird bis auf 1/2 gel. eingedunstet
(wird in EPOK gel.) und wird weiter verdunstet \rightarrow Kristalle werden
abgeschieden und mit Toluol nachgewaschen.

ML 5000
[η]₀ = 3.08
(η = 0.35 in ml)

Mittelwert/Std. von 2000



ML 5000
[η]₀ = 3.08
(η = 0.35 in ml)

ML 5000
[η]₀ = 3.08
(η = 0.35 in ml)

ML 5000
[η]₀ = 3.08
(η = 0.35 in ml)

Experiment Name	Mittelwert/Std. von	Unterschied und Standard abweichung	Zeit Datum	Gezeichnet von Gezeichnet am
Experiment 2	03.03.01		03.03.01	

EXHIBIT B

Microfilm process ID- hartmbe01bgjle

Document Group	Lab Notebook (Chemistry)	Lab Head - current PH	PH-24
Lab Head - Name	Seller, Max Peter	Lab Notebook No Ciba	
Lab Notebook No			
Novartis			
Lab Notebook No	E-10779		
Novartis (archives)			
Lab Notebook		Lab Notebook Sandoz	
Sandoz, 1. page		last page	
Date of last entry	08.03.2003	No of volumes	1
Checked by	Warner Beinlsowitch	on	17.09.2003
Last microfilm No		Last microdate	
Microfilm necessary	yes	pdf-file necessary	yes

Microfilmed by WWB on	29.07.2003	on	629	pdf-file	29.07.2003
BIP No	753	filmo:	JAZ Band No		

NOVARTIS

Novartis Pharma
Laboratory Notebook
Laborjournal
Journal de Laboratoire
実験ノート

Notebook No.
Journal Nr.
実験ノート番号
E- 10779

Date issued
Ausgehändigt am
Remis la.
発行日
24. Mai 2002

Assigned to
Ausgegeben an
Remis à
授受入
HARTMANN Bernard
5040858

Supervisor
Vorgesetzter/
Superieur
上司
SELLER Max Peter
520532

Org. Unit
Organisation
Organisation
所属部署
MS

Site
Standort
Place
勤務地
PH 24442

The completed book must be sent to the research site records retention unit
for microfilming and/or archiving.

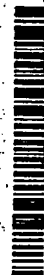
Das abgeschlossene Buch ist der lokalen Archivorganisation der Forschung zwecks
Microverfilmung bzw. Archivierung zuzustellen.

Le journal complété doit être envoyé à l'organisation locale de dépôt des archives de
recherche pour être microfilmé et/ou archivé.

書き終えたノートは、マイクロフィルム作成および保管のために所在地の資料保管ユニット
に提出しなければならない。

Film No.

HARTBES 150116 01/01



Max Peter SELLER

Novartis Pharma

Laboratory Notebook

Laborjournal

Journal de Laboratoire

実験ノート

Property of Novartis Pharma

Eigentum von Novartis Pharma

Propriété de Novartis Pharma

ノバルティス ファーマ社所有物

Copyright © 2000

Book and contents protected by law.

Unauthorised reproduction of any kind, in whole or in part, is strictly prohibited.

Kein Teil des Buches darf ohne schriftliche Genehmigung von Novartis Pharma in irgendeiner Form reproduziert werden.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par tous procédés, réservés pour tous pays.

ノートとその内容は法律によって保護される。

全体または一部のいかなる物でも、不正な複製（コピー）は厳禁。

PROPERTY OF NOVARTIS PHARMA: CONFIDENTIAL

Novartis Pharma: Global Laboratory Notebook Guidelines

This laboratory notebook is to be used to make a systematic permanent record of all experimental work and to record ideas or concepts, which might be used to support patents, product registrations and other Novartis Research and Development activities. No other form of notebook may be used to record experimental observations. Loose-leaf binders may only be used to store accessory records. Provide sufficient experimental detail to allow an independent reader with basic skills in the appropriate discipline to reproduce the work.

The book is issued to you and it is your personal responsibility to ensure its security at all times. This will usually mean that the book is to remain on Novartis premises and that any relocation must be properly authorised. This Laboratory Notebook must be submitted promptly to the Local Records Retention Unit for microfilming when full (i.e. within 6 months of being filed). The book must be returned to the Records Retention Unit for permanent safe storage within 6 months of being backed up to microfilm, if you relocate to a different site, or if you leave Novartis Research.

Lab notebook contents must comply with Novartis Research Quality System SOP 5.7: "Management of Scientific Records"

General

On receipt of a new notebook immediately check the book identification page for accuracy and completeness, and then notify your employee number, signature, and initials in the "Table of Contributions and Signatures".

Keep records clear, objective, accurate and ensure they are dated unambiguously.

Write using a ballpoint pen in black, waterproof ink. Do not use pencil or blue ink which may run if wet.

Whenever practicable, record directly into the lab notebook.

Handwriting must be legible to be of evidential value.

Use pages in a chronological, sequential order. Do not leave empty spaces or empty pages. Cross through empty space with a diagonal line or X.

NEVER remove pages from the book and do not obscure the printed page numbers.

Keep all entries within the printed margins.

When making corrections cross out with a single line. The original entry must remain readable.

All corrections and additions must be initialled and dated. Explain corrections if they change the interpretation of the experiment. Corrections may only be made by the original author.

Books, which are discontinued but not filed must be properly terminated by writing "Book Discontinued - No Entries Beyond This Page" on the first empty page. This first page must be signed and witnessed.

Accessory Records

Place accessory records into the book with a permanent reference. Sign or initial over the edges of sheets pasted into the book. Do not overlay material pasted into the book.

Accessory records which are too bulky to paste into the book must be stored in files or binders which are properly labelled and bi-directionally cross referenced. Files or binders must be specifically identified and their labels should contain a cross reference to the laboratory notebook number. Key items of accessory records must be signed and dated.

Authorship and Signatures

Entries should wherever possible be made only by the person to whom the book is issued. In exceptional cases where multiple authorship is required, it must be clear who recorded which entries and when. The multiple authorship should be defined in the "Table of Contributions and Signatures".

Sign and date each page as it is completed. Sign and have witnessed any blank pages that are crossed out.

Completed pages must be witnessed and dated within 2 weeks of being signed by the author.

A witness should be responsible of representing the work recorded and for patent protection, the witness should have a degree of independence and not be directly involved in the same research activity.

Witnesses must record their signature and employee number in the "Table of Contributions and Signatures" the first time they witness each book.

Indexing

The lab notebook must contain a "Table of Contents" (experiments, research programmes, compounds, etc.). The "Table of Contents" must contain sufficient information to facilitate easy review of the book contents by an independent reader.

Define all abbreviations used in a "Table of Abbreviations".

Use a uniform format for lab notebook references - this should comprise the book number + page number (e.g. E-0000-56).

Structure

Structure lab notebook entries to assist interpretation by independent readers. Use headings where appropriate. The description of experiments must include (but not necessarily be limited to) at least the following items:

Date and Title

Materials - record the source and batch numbers of key materials. Define Novartis experimental compounds fully, always include salt and batch codes.

Method - Provide sufficient experimental detail to allow an independent reader with basic skills in the same scientific discipline to reproduce the work. Record all deviations from standard protocols however small.

Results - Record ALL experiments and findings, even those which may be considered to have "not worked" or be "negative".

Interpretation - must be supported by the experimental data. Avoid the use of subjective comments and opinions such as "definitive", "trivial", "clear".

Ideas

Record novel concepts and ideas. Be as specific as possible e.g. suggest compounds to be made, their possible utility and proposed synthetic routes or test methods. Ideas for novel concepts must be signed and promptly witnessed to be of value.

Security

The notebook remains the property of Novartis at all times and will contain confidential, proprietary and trade secret information and must not be disclosed to unauthorised persons.

Books should ideally be kept locked in fire-resistant storage when not in use.

Books must not be removed from Novartis premises unless appropriate authorisation has been obtained.

Copies of laboratory notebook pages should be made only if absolutely necessary. Copies must be treated as confidential material like the book itself. Paper copies must be destroyed according to the standard practices (i.e. shredding, diamond cutting, etc.) as soon as they have served their purpose.

Novartis Pharma : Globale Richtlinien für Laborjournale

Dieses Laborjournal dient dazu, systematische dauerhafte Aufzeichnungen aller experimentellen Arbeiten anzuführen und Ideen oder Konzepte aufzuzeichnen, die möglicherweise verwendet werden können, um Patente, Produktentwicklungen und andere Aktivitäten der Forschung und Entwicklung von Novartis zu unterstützen. Es darf nur dieses Laborjournal verwendet werden, um Beobachtungen bei Experimenten aufzuzeichnen. Andere für Einzelblätter dürfen nur verwendet werden, um Zusatzunterlagen anzuführen. Es ist ausreichend Details der Experimente zu liefern, um einer unabhängigen Person mit Grundkenntnissen in dem betreffenden Gebiet die Wiederholung der Arbeit zu ermöglichen.

Das Journal wird Ihnen ausgehändigt, und es liegt in Ihrer persönlichen Verantwortung, seine Sicherheit zu jedem Zeitpunkt zu gewährleisten. Dies bedeutet, im Allgemeinen, dass das Journal auf dem Firmengelände von Novartis verwahrt werden muss und für jede Entfernung von dort ordnungsgemäß eine Genehmigung einzuholen ist. Dieses Laborjournal ist ungeeignet an das öffentliche Archiv (Public Relation Unit) zur Mikroverfilmung weiterzuleiten, sobald es abgeschlossen ist (d.h. innerhalb von 6 Monaten nach Vervollständigung). Spätestens 6 Monate nach der Mikroverfilmung oder wenn Sie die Recherche Sie wechseln oder wenn Sie aus Novartis Research austreten, müssen Sie das Journal der Archivierung zur dauerhaften und sicheren Aufbewahrung zurückgeben.

Die Inhalte eines Laborjournals müssen der SOP 5.7 "Management wissenschaftlicher Unterlagen" des Qualitätssystems von Novartis Forschung entsprechen.

Allgemeines

Bei Eintrag eines neuen Journals sollten Sie umgehend die Angaben auf dem Identifizierungsblatt auf Richtigkeit und Vollständigkeit überprüfen und Ihre Personalnummer, Ihre Unterschrift und Initialen im „Unterschriftenverzeichnis“ eintragen.

Halten Sie Aufzeichnungen klar, objektiv und korrekt und stellen Sie sicher, dass die Datierung eindeutig ist.

Benutzen Sie einen Kugelschreiber mit schwarzer, wasserfester Tinte. Verwenden Sie keinen Bleistift oder Tinte, die bei Nässe zerläuft. Wenn immer möglich, tragen Sie Ihre Aufzeichnungen direkt in das Journal ein.

Handschriftliche Eintragungen müssen lesbar sein, um Beweisstärke zu haben.

Verwenden Sie die Seiten in chronologischer, aufeinanderfolgender Reihe. Lassen Sie keine Leerblätter und keine Seiten frei. Streichen Sie keinen Platz mit einer diagonalen Linie oder einem X durch. Entfernen Sie NIEMALS Seiten aus dem Journal und verdecken Sie nicht die gedruckten Seitenzahlen.

Alle Einträge müssen innerhalb der gedruckten Ränder bleiben. Wenn Korrekturen vorgenommen werden, so ist der Originalabtrag mit einer gestrichelten Linie durchzustreichen und muss lesbar bleiben. Alle Korrekturen und Zusätze müssen mit Initialen und Datum versehen werden. Korrekturen sind zu erläutern, wenn die Interpretation des Experiments verändert. Korrekturen dürfen nur vom Organisator der Originaldaten vorgenommen werden.

Journal, die nicht weiter verwendet werden, aber noch nicht abgeschlossen sind, müssen ordnungsgemäß entfernt werden. Dazu erfolgt auf der ersten freien Seite der Eintrag „Journal beendet – keine weiteren Einträge nach dieser Seite“. Diese abschließende Seite ist vom Autor von der Archiv und einem Zugewiesenen Zeugn zu unterzeichnen.

Räumen Sie beglückwünschendes Material mit einem dauerhaften heftbaren Klebstoff in das Journal. Folgen Sie Ihre Unterschrift oder Ihre Initialen über die Ränder von Blättern ein, die Sie in das Journal legen.

Überprüfen Sie kein Material, das in das Journal gelangt wurde. Zusatzunterlagen, die zu umfangreich sind, um in das Journal gelistet zu werden, müssen in Ordern oder Heften aufbewahrt werden, die ordnungsgemäß gekennzeichnet und bidirektional mit Querverweisen versehen sind. Ordner oder Hefen müssen einen Querverweis auf die Nummer des Laborjournals enthalten. Wichtige Zusatzunterlagen sind mit Datum und Unterschrift zu versehen.

Autoren/Autorinnen und Unterschriften
Einträge sind nach Möglichkeit nur von denjenigen Personen vorzunehmen, an die das Journal ausgehändigt wurde. In Ausnahmefällen, in denen Einträge mehrere Autoren/Autorinnen erfordern, muss klar erkennbar sein, wer welche Einträge vorgenommen hat. Alle Autoren/Autorinnen sind im Unterschriftenverzeichnis zu definieren.

Jede vollständige Seite ist mit Unterschrift und Datum zu versehen. Freie Seiten, die durchgestrichen werden, sind von den Autoren der Archiv und einem Zugewiesenen Zeugn zu unterschreiben. Vollgeschriebene Seiten müssen innerhalb von 2 Wochen nach Unterschrift des Autors/Autorin gekennzeichnet und dabei werden.

Ein Zugewiesenes Zeugn sollte in der Lage sein, die aufgeschriebene Arbeit zu beurteilen. Erste sollte aus Gründen des Patentschutzes.

Datum der Freigabe : November 2000

Novartis Pharma : Règlement Global du Journal de Laboratoire

Ce journal de laboratoire doit être utilisé pour faire des archives permanentes et systématiques de tout travail expérimental et pour archiver les idées ou concepts qui pourraient être utiles pour soutenir des brevets, des enregistrements de produits et autres activités de la Recherche et du Développement Novartis. Aucune autre forme de journal ne peut être utilisée pour archiver des observations expérimentales. Les classeurs à feuilles mobiles peuvent être utilisés seulement pour conserver des archives accessoires. Des classeurs expérimentaux existants doivent être transférés à un lecteur indépendant ayant des compétences de base dans la discipline appropriée de reproduire le travail.

Le journal vous est donné et c'est votre responsabilité personnelle d'assurer sa sécurité à tout moment. Ceci signifie habituellement que le journal doit rester dans les locaux de Novartis et que tout déplacement doit être l'objet d'une autorisation en forme et de date. Ce journal de laboratoire doit être soumis immédiatement à l'Unité locale d'Enregistrement des Archives pour être microfilmé quand il est plein (c'est-à-dire dans les 6 mois après qu'il est plein). Le journal doit être retourné à l'Unité de Dépôt des Archives pour être conservé en permanence et en toute sécurité dans les 6 mois après qu'il est microfilmé, si vous le souhaitez dans un autre site, ou si vous êtes la Recherche Novartis.

Le contenu du Journal de laboratoire doit être conforme au Système de Qualité de la Recherche Novartis SOP 5.7 - "Management of Scientific Records".

Généralités
À la réception d'un nouveau journal, corriger immédiatement la marque d'identification pour voir si elle est exacte et complète, et ensuite enregistrer votre numéro personnel, signatures et initiales dans le "Tableau des Collaborateurs et Signatures" maintenu dans le "Tableau des Collaborateurs et Signatures" à l'arrière des notes claires, objectives, précises et d'assurer qu'elles soient lisibles de façon non ambiguë. Ecrire en utilisant un stylo à bille noir, résistant à l'eau. Ne pas utiliser de crayon ou des encres effaçables. Autant que possible, inscrire directement dans le journal de laboratoire.

L'écriture doit être facile pour être une preuve de valeur. Utiliser les pages dans un ordre chronologique, successif. Ne pas laisser d'espaces vides ou des pages vides. Rester l'espace vide avec une ligne diagonale ou un X. NE JAMAIS entasser les pages du journal et ne pas mesurer les numéros de pages imprimées. Toutes les inscriptions doivent être effectuées à l'intérieur des marges imprimées.

En cas de correction, barrer avec un seul trait. L'inscription doit rester lisible. Toutes les corrections et additions doivent être paraphées et datées. "Expliquer" les "corrections" et "les" modifier l'interprétation de l'expérience. Les corrections ne peuvent être faites que par l'auteur d'origine.

Les journaux qui sont archivés mais qui ne sont pas pleins doivent être terminés, conformément au "Journal de laboratoire". Aucune inscription au-delà de cette page sur la première page vide. Cette dernière page doit être signée et datée.

Archives Accessoires

Coder les archives accessoires dans le journal avec un adhésif permanent. Signer ou parapher sur les bords des feuilles codées dans le journal. Ne pas couvrir le matériel codé dans le journal.

Les archives accessoires qui sont trop volumineuses pour être codées dans le journal doivent être conservées dans des classeurs ou classeurs qui sont étiquetés correctement et qui portent des renvois bidirectionnels. Les classeurs ou classeurs doivent être systématiquement identifiés et leurs étiquettes doivent porter un renvoi au numéro du journal de laboratoire. Les rubriques, c'est-à-dire des archives accessoires, doivent être signées et datées.

Autres et signatures

Les inscriptions doivent autant que possible être faites seulement par la personne à laquelle le journal est donné. Dans les cas exceptionnels où de multiples auteurs sont nécessaires, il faut clairement indiquer qui a enregistré quelles inscriptions et quand. Les initiales doivent être indiquées dans le "Tableau des Collaborateurs et Signatures".

Signer et dater chaque page au fur et à mesure qu'elle est complétée. Signer et dater chaque page blanche qui est terminée. Les pages achevées doivent être attachées et datées dans les 2 semaines qui suivent la signature par l'auteur. Un tampon devrait être capable d'évaluer le travail assigné et pour la production des brevets, le tampon devrait avoir un certain degré d'indépendance et ne pas être directement impliqué dans la même activité de recherche.

Date de communication : Novembre 2000

Les journaux doivent apposer leur signature et leur numéro personnel dans le "Tableau des Collaborateurs et Signatures" à l'arrière des notes claires, objectives, précises et d'assurer qu'elles soient lisibles de façon non ambiguë.

Liens
Le Journal de laboratoire doit contenir une "Table des Matières" (expériences, programmes de recherche, concepts, etc.). La "Table des Matières" doit contenir suffisamment d'information pour faciliter la lecture du contenu du journal par un lecteur indépendant. Définir toutes les abréviations dans une "Table des Abréviations".

Utiliser un format uniforme pour les références du journal de laboratoire - ceci devrait comprendre le numéro du journal et le numéro de la page (par exemple E-0000-56).

Structure
Structurer les inscriptions du journal de laboratoire pour faciliter l'interprétation par des lecteurs indépendants. Utiliser des en-têtes de façon appropriée. La description des expériences doit inclure (mais ne pas être nécessairement limitée) au moins les rubriques suivantes:

Date et lieu
Matériaux - Inscrire l'origine et les numéros de lot des matériaux clés. Donner les formules complètes des composés expérimentaux de Novartis - inclure toujours le sel et les codes des lots.

Méthode - Fournir suffisamment de détails expérimentaux pour permettre à un lecteur indépendant ayant des compétences de base dans la même discipline de reproduire le travail. Inscrire tout écart, même petit, par rapport aux protocoles standard.

Résultats - Décrire TOUTES les expériences et découvertes, même celles qui peuvent être considérées comme "négatives" ou "marchées" ou étant "négatives".

Interprétation - doit être soutenue par les données expérimentales. Éviter d'écrire des commentaires subjectifs et opinions basés sur "de toute évidence", "toujours", "évidemment".

Vides

Inscrire les nouveaux concepts et idées. Être aussi spécifique que possible, c'est-à-dire suggérer les "composés à faire", leur utilité, les idées pour de nouveaux concepts, ou les méthodes à essayer. Les idées pour de nouveaux concepts doivent être signées et immédiatement classées pour être de valeur.

Sécurité

Le journal demeure la propriété de Novartis à tout moment et il contient des informations confidentielles de brevet et de secret commercial qui ne doivent pas être divulguées à des personnes non autorisées.

Les journaux doivent être adéquatement gardés sous clé dans une armoire résistante au feu quand on ne les utilise pas. Les journaux ne doivent pas être envoyés des locaux de Novartis à moins qu'une autorisation appropriée ait été obtenue.

Des copies de pages du journal de laboratoire ne devraient être faites que si c'est absolument nécessaire. Les copies doivent être faites comme étant un document confidentiel comme le journal lui-même. Les copies sur papier doivent être détruites selon les pratiques standard ou si c'est d'une manière adéquate, couplées en dur, etc.) aussi qu'elles ont servi.

ノバルティス ファーマ社：実験ノート指針

[illegible]

一、總論

新しい英独ノートを受け取った。直ちに10冊のページを開いて完全であることを確認した後、足指おおよび首の肩、左肩と右肩とインクを記入し、書き終る。足指は朝晩に各指間に正確に記入し、はなまりと日付を入れる。湯船と排水インクのボールペンを用いて記入する。鉛筆または消しゴムは常に、英独ノートに直接記入する。足指おおよび首の肩をまたげるために、手書きは読みやすいものとしなければならない。

第 一

た。また印刷所は、印刷の材料に記入する。修正する場合は一紙書を書いて預け、元の原稿を病院でできるとして預ける。印刷の材料に記入する。修正する場合は一紙書を書いて預け、元の原稿を病院でできるとして預ける。印刷の材料に記入する。修正する場合は一紙書を書いて預け、元の原稿を病院でできるとして預ける。

防的足程

補助的項目は永久償還額を用いて、実額ノートに貼付する。ノートに貼付するシートの中には、または図表を記入する。ノートに貼付するものの上に、さらに貼付してはならない。補助的項目が、さばって実額ノートに貼付してはならない。適切なラベルを付け、両方から相互参照できるファイルまたはパイプラインに設置し、ファイル名、フリーワード番号を参照できるラベルを指定できるように、実額ノート番号を参照できるように、ラベルを記し、つけなければならない。補助的項目は、番号と日付を記し、つけなければならない。

許君上以署名

[illegible]

索引

英訳ノートは目次（英訳、研究要綱、参考文献等）を含まなければならない。目次は、筆者が読む場合でも、その内容を容易に見出すことができるように、充分な情報をいなければならない使用した全ての範囲について、「図表目録」でその意味を把握しておく。

英訳ノートの枠組には、同一の形式を使用する一これは、一冊とページ番号（例えば、1-2002-55）から成る。

備忘

第三章がノートを読む場合でも、その内容を理解しやすいように、英独ノートの記入を体系的に行う、必要に応じて異出しをつける、英独の記述には少なくとも次の項目を含ませなければならぬ(しかし、これらに固定されるわけではない)。

飞食

トリス、フーランドの英独比合組については、常に遊ばよ
ハッチカードを名の、児童に配布する。

同は各分野において本格的な研究をもつが、そのノー
トを独々に現金にも、英独比を再販できるものに、ノー
トには英独比の事情等でも充分に記述する。たとえ英独比
な事項でも、独独比のコントロールから英独比のものに全
て記述する。

不確か、または否定的と考へられるものであっても、全
ての英独比より先きに記述する。

457

新しい型金やアイデアを認める。その際、解は合成すべき
公理、可能な利用法、および選ばれる合成経路または地方
を決定するなど、できるだけ明記する。要約は、新しい型金に
するアイデアに著し、また価値あるものとするため、直ちに
人の署名を得なければならぬ。

● 定價：120 元

[illegible]

発行日：2000年11月

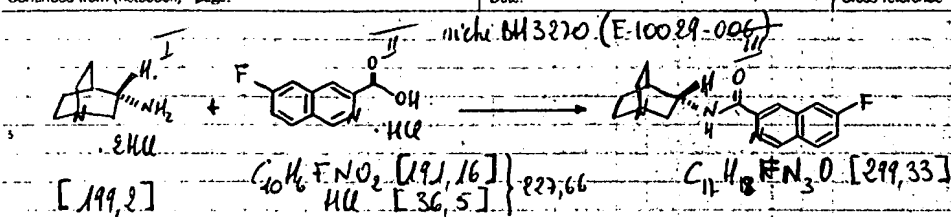
[illegible]

Each person making or witnessing notebook entries identifies him- or herself by name, signature and initials in the table of contributors. Wer Aufzeichnungen ausfüllt oder bezeugt, identifiziert sich mit Namen, Unterschrift und Initialen im Unterschriftenverzeichnis. Chaque personne enregistrant ou attestant les données s'identifie par son nom, sa signature et ses initiales dans le registre des contributeurs. ノートの各記述者および証人は、氏名、署名および略称を以下の表に記入する。

Continued from (notebook) - page:

Date:

Cross reference



Quantität	MV	in Mol	Menge
I - NVP-XAD388-AA-2 (PLB 2432-02.01)	1	1,67	333mg
II - E-10779-090A +	1	1,67	380mg
N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI) [206,33]	3,5	5,01	1,033g
1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) + 12% H ₂ O [135,13]	1,5	2,50	338mg
DMF Fluka			1ml
Hünig's Base [129,25]	4	6,68	863,4mg/155-1/4ml
III Endverb	1	1,67	500mg

Vorführung auf Reagenziarkarte

380mg Ed II werden in 1ml DMF suspendiert, dann gibt man 0,35ml Hünig's Base \rightarrow Klärung, dann gibt man sukzessive 338mg HOBt und 1,033g DCCI \rightarrow rührt es 1 Std. bei r.t. \rightarrow weißer Niederschlag (DC-Harnstoff!)

Dann gibt man 333mg Ed I sowie 0,8ml Hünig's Base \rightarrow rührt es nun bei r.t. über Nacht weiter.

\rightarrow DC-N ist reagiert. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit DMF/MTBE 1/2 und MTBE nachgewaschen.

Der Niederschlag: DC-Harnstoff.

E-10779-090A

f. l. b. d. c. c. i. h. o. b. t. d. m. f. h. ü. n. i. g. e. d. i. e. d. i.	f. l. b. d. c. c. i. h. o. b. t. d. m. f. h. ü. n. i. g. e. d. i. e. d. i.	Der f. l. b. d. c. c. i. h. o. b. t. d. m. f. h. ü. n. i. g. e. d. i. e. d. i.
--	--	--

Continued on (notebook) - page: 095

 Recorded by
 Protokollant durch
 Protokollant per
 16.12.02

 Date
 Datum
 16.12.02

 Understood and witnessed by
 Verstanden und bezeugt durch
 Contents and certified per
 Inhalt bestätigt, bescheinigt

 Date
 Datum
 16.12.02

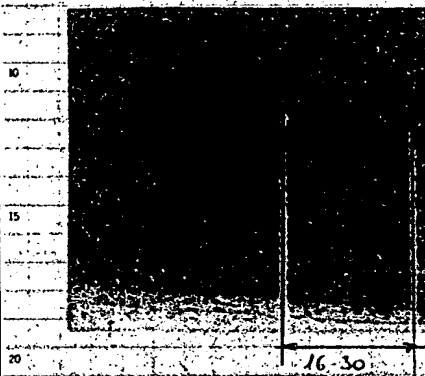
Continued from (notebook) - page:

092

Date:

Cross reference

8. NL-E 1079-0929 wird am Retavapor bei 50°C eingengt und am
 110 getrocknet (kurz) → E.R. wird am 2-3g Kieselgel adsorbiert
 und mittels MITBE/ETOH/NH₄OH 80/18/2 bis 75/25/2.5 an
 Säule f. in mm: 8.9 mm; Kieselgel (0.04-0.063 mm) Höhe: 19.5 cm
 chromatographiert (Fr. 10:25 ml)



Fr. 16-30. wird am Retavapor bei
 30-35°C eingengt E.R. krist.
 wird in wenig mit MITBE suspendiert
 und abfiltriert, mit MITBE/Hepton
 5/5 nachgewaschen

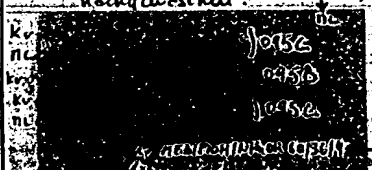
Kv 385mg F.1079-0957
 Ausbeute Krist. > 92%
 NL 95mg
 1:0
 SP Pr. ohne
 1. W. W. 7. R. 203392
 NMR C 0201091 in
 DMSO-d₆
 δ: 0.209908 (s, 3H)
 300,2 MHz, INP
 25°C



Die Kristalle werden in wenig
 170H/CH₂Cl₂ gelöst und mit
 2.5 ml 1:1 HCl/ETOH versetzt
 → Kristalllösung wird eingengt
 E.R. krist. wird die Deion aus-
 pendiert und abfiltriert, mit
 Hepton nachgewaschen

Die Kristalle 0958 werden in wenig
 ETOH aufgenommen und mit Hepton/
 MITBE versetzt → Ausfällung wird ab-
 filtriert und mit ETOH/Hepton 4/6
 nachgewaschen

Kv 480mg F.1079-0958
 (2 Mol. HCl in Heptonlsg.)
 NL 5mg. n. Krist. bei 65°C HCl



Kv 370mg F.1079-0959
 n. Krist. 180°C
 Schmelzt. mit Decomposition
 Analyse: C: 54.6%, H: 5.4%, N: 11.3%
 berechnet: C: 54.1%, H: 5.1%, N: 11.0%
 (C: 0.3, H: 0.01)
 N: 10.62%
 H: 5.14%

Prepared by
 J. E. B. E. A. S.

Date
 30.12.02

Understood and prepared by
 Verstanden und bereit durch
 Compt. et certifié par
 P. S. E. M. L. B. A. L. T. E. L. E.

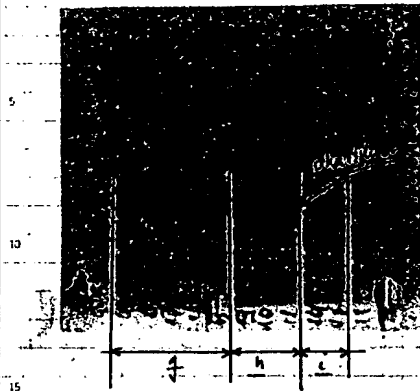
Date
 30.12.02

Continued from (notebook) - page:

101

Date:

Cross reference



Fr. 5 - 8 g

Fr. 9 - 12 h

E-10779-102C

Fr. 13 - 16 f + c 9 mg

E-10779-102A

D.S.: FS+

300,4 und 282,4

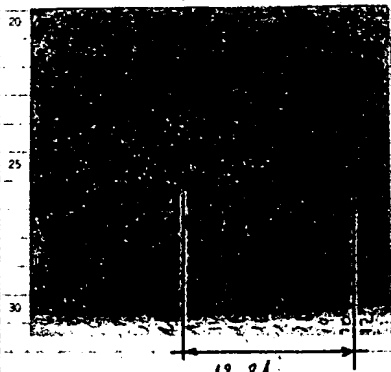
gewünscht Verb. ohne Fluss

Fr. a, d, g werden zusammen genommen. E.R. 80 mg und mittels MTBE/EtOH/NH₄OH 80/10/10 in Säule fraktionieren. 8 mm, Kieselgel (0,04-0,063 mm) Höhe: 16 cm, chromatographiert (Fr. 5-20 ml).

IR: 20300024.0 iKArO, mg

IS: 0300018 FS, MHN 300

E-10779-102B

NMR: 20300068 in DMSO-d₆

Fr. 12-21 E.R. 80 mg

Dieser E.R. ergibt aus MTBE einen kristallinen Niederschlag, der abfiltriert wird und mit Äther nachgewaschen.

Kv 55 mg

Der ergibt beim Einengen einen kristallinen Rückstand, der in wenig Äther suspendiert wird und abfiltriert.

Kv 10 mg

MTBE/EtOH/NH₄OH 60/10/10

Continued on (notebook) - page: 105

Recorded by
Protokolliert durch

Protokolliert durch

Date
DatumDate
DatumUnderstood and witnessed by
Verstanden und bezeugt durch

Compte et certifié par

Date
DatumDate
Datum

Title: BP416 Book No. E: 10779 105

Continued from (notebook) - page: 102 Date: Cross reference:

→ Kr 75mg. Susp. h. k. p. 250°C F-107H-105H
(2 Mol HCl enthalten)
[α]_D²⁰ = -3.82 (C = 0.23 in MeOH)

5

10

15

20

25

30

35

Kr 095B
nL 105B
Kr 105B
Kr 095B

Continued on (notebook) - page:

Recorded by
Protokolliert durch
Protocole par
記帳人

Dehmann

Date
Datum
Date
日付
16.01.03

Understood and witnessed by
Verstanden und bezeugt durch
Compris et certifié par
内容を理解し、証人として署名した

W. J.

Date
Datum
Date
日付
18.1.03